



유수연

계명대학교 의과대학 신경과학교실

Vascular parkinsonism

Sooyeoun You, MD

Department of Neurology, Keimyung University College of Medicine

Vascular parkinsonism (VP) is the one of the secondary parkinsonism and its prevalence accounts for 2.5~5% of all cases of parkinsonism in various population based and clinical cohort studies.

Vascular parkinsonism can mimic other idiopathic neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD) or progressive supranuclear palsy (PSP). The most important consideration for diagnosis of VP is to differentiate VP from PD because of therapeutic and prognostic implications. Patients with VP showed older onset age and shorter disease duration than PD. Also, VP patients complained more prominent postural instability and gait disorders. Pyramidal sign were more common in VP. But, they were less responsive to levodopa. Diagnosis of VP can be supported by demonstration of diffuse white matter lesions and/or strategic infarcts in the brain imaging.

서론

혈관성 파킨슨증(Vascular parkinsonism)은 이차성 파킨슨증의 원인 중 하나로 허혈성 뇌병변에 의해 발생하며, 1929년 Critchely에 의해 'Atherosclerotic parkinsonism'이라고 처음 기술되었다.¹ 여러 코호트 연구에 따르면 혈관성 파킨슨병의 유병률은 전체 파킨슨증의 2.5~5%를 차지한다. 혈관성 파킨슨증 진단에 있어서 중요한 점은² 파킨슨병(Parkinson's disease)의 감별 진단인데, 이는 두 질환의 장기적인 치료 반응과 예후가 다르기 때문이다. 혈관성 파킨슨증은 주로 보행 장애와 자세 균형 유지 장애 등을 나타내어 '하체 파킨슨증(low-body parkinsonism)'이라고도 불리며 이런 임상 증상의 특징이 PD와 감별 진단에 중요하다.³ 이러한 임상 증상에 더해, 뇌 CT/MRI 혹은 도파민 운반체(Dopamine transporter; DAT) 영상과 같은 여러 가지 검사가 감별 진단

을 뒷받침하는데 도움을 준다. 혈관성 파킨슨증의 진단에 대한 연구는 많이 진행되었으나 여전히 병리기전에 대한 이해는 부족한 상태이며, 레보도파(levodopa) 이외에는 뚜렷한 효과를 보이는 치료법이 발견되지 않고 있다.

본론

1. 혈관성 파킨슨증의 병태 생리 및 병리 소견

혈관성 파킨슨증은 전격성 뇌경색이나 광범위한 백색질 변성에 의해 주로 발생하며, 상대적으로 대혈관 경색(large vessel infarction)에 의해 발생하는 경우는 적다.^{4,6} 여러 연구에서 허혈성 뇌경색이 정상군이나 파킨슨병을 가진 환자에서 보다는 혈관성 파킨슨증 환자에서 통계적으로 유의하게 많다고 보고되어 있다. 한 연구에서는 뇌졸중(stroke)의 과거력이 혈관성 파킨슨증 환자의 43.5%에서 있었으나, 파킨슨병 환자의 경우는 2.9%에서만 보고되었다.⁷ 그리고 피질 경색보다는 열공색 경색의 경우에서 파킨슨증의 발생이 더 많이 보고되었다.

정확한 병리 기전은 아직 밝혀져 있지 않으나, 양측성 백색질 병변의 경우에는 기저핵에서 운동 영역으로 가는 구동(drive)이 저하되어 운동 계획 및 실행 기능이 손상되는 것으

Sooyeoun You, MD

Department of Neurology, Dongsan Medical Center, Keimyung University College of Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu, Korea

Tel: +82-53-250-7074 Fax: +82-53-250-7840

E-mail: omoi81@dsmc.or.kr

로 생각된다.⁸ 그리고 전격성 병변은 그 발병 위치가 조가비핵-창백핵-시상 고리(putamino-pallido-thalamic loop) 내에 있을 경우 파킨슨증을 일으키는 것으로 생각된다. 이론 상 줄무늬체(striatum), 렌즈핵(lenticular nucleus), 흑색질(Substantia nigra) 및 일부 시상핵 부위(VA/VL)에 뇌졸중이 발생할 경우 시상-피질 구동(thalamocortical drive)이 손상되어 파킨슨증을 일으키게 된다. 그러나 모든 뇌경색이 혈관성 파킨슨증을 일으키는 것은 아니며 무증상의 기저핵의 경색이나 백색질 변성도 많이 보고되고 있다. 신경학적 증상이 없는 사람들의 MRI 검사 결과를 분석한 연구들에서 5~40%에서 기저핵 혹은 백색질의 병변이 보였다고 알려져 있다. 단순히 뇌병변이 있는 것이 아니라, 뇌병변이 9조가비핵-창백핵로(putamino-pallidal tract)를 손상시키거나, 피라미드로(pyramidal tract)의 병변이 같이 있는 경우에 파킨슨증이 발생할 가능성이 높다.^{10,11} 그리고 뇌혈관 병변이 많을수록 파킨슨증의 중증도가 증가한다는 연구 보고가 있었다.¹²

혈관성 파킨슨증의 병리 소견은 소혈관 허혈성 질환(small-vessel ischemic disease), 열공성 경색(lacunar infarction), 혹은 대혈관 뇌경색과 같은 비특이적인 허혈성 변성을 보이나, 이를 통해 파킨슨병이나 비특이성 파킨슨증을 감별할 수 있다. 해부 소견 상에서는 대뇌 위축 및 뇌혈관의 동맥경화성 변성이 관찰된다. 기저핵이나 시상의 열공성 경색 병변은 파킨슨병 환자나 무증상 환자에 비해 혈관성 파킨슨증 환자에서 더 많이 관찰된다고 보고되어 있다.^{13,14}

작은 혈관 질환에 관련된 현미경적 병리 소견은 신경아교증(gliosis), 혈관 주위 창백(perivascular pallor), 세동맥 벽의 유리질 비후, 그리고 혈관 주위 공간의 비대 등이 있으며, 이러한 소견들은 같은 연령대의 고혈압 및 다른 혈관 질환 위험 인자를 가진 사람들보다 혈관성 파킨슨증 환자에서 더 흔히 관찰된다. 파킨슨병의 병리소견과 비교해 볼 때, 혈관성 파킨슨증에서는 흑색질의 신경 세포 손상이 적다고 알려져 있다.¹⁴

2. 혈관성 파킨슨증의 임상적 특징

혈관성 파킨슨증은 대체적으로 파킨슨병에 비해 늦은 나이에 발병한다고 알려져 있다.^{15,16} 보고된 증례에 따르면 발병 나이는 44~84세까지로 매우 다양하나, 보통 70대에 가장 많은 환자가 보고되고 있다.^{3,5,7} 또한 혈관성 파킨슨증 환자는 파킨슨병 환자에 비해 짧은 유병기간과 빠른 진행 양상을 보인다. 뇌졸중의 과거력이 없는 혈관성 파킨슨증 환자들도 있으며, 뇌졸중의 과거력이 있는 경우에는 뇌졸중 발생 이후

파킨슨증이 나타나기까지의 기간은 매우 다양하다고 알려져 있다.^{4,13} 한 연구 결과에 따르면 급성으로 파킨슨증이 발생한 경우에는 주로 조가비핵, 시상, 혹은 창백핵 등의 병변이 한 곳 이상 발견되었고, 서서히 증상이 발생한 환자들에서는 백색질 변성이 보였다. 그러나 보통 급성이나 만성이란 식으로 발생 형태를 구분하는 것은 쉽지 않으며, 대부분의 혈관성 파킨슨증 환자는 주로 양측성 증상이 서서히 발생하여 느리게 진행되는 양상을 보이며, 단계적(stepwise)으로 악화되는 경우는 덜 흔하다.

혈관성 파킨슨증 환자는 초기부터 주로 자세 불안정과 보행 장애(PIGD) 양상의 파킨슨증을 보이며, 특히 보행 장애를 첫 증상으로 호소하는 경우가 90%에 이른다. 혈관성 파킨슨증의 보행장애는 3파킨슨-실조 보행(parkinsonian-ataxic gait)이라고 부르며, 양발을 넓게 벌리고 걷는 모습(wide base)을 보인다.⁸ 또한 파킨슨병 환자에 비해 더 곧게 선 자세를 보이고 무릎과 허벅지 관절을 덜 굽히며 걷는다. 짧은 보폭으로 천천히 걸으며, 질질 끄는 걸음걸이(shuffle gait)를 걷기 시작하거나 혹은 방향을 바꿀 때 보인다. 처음 발걸음을 시작하는 것을 힘들어 하고 양 발이 바닥에 붙어있는 듯한 자석 걸음(magnetic gait)을 보여주기도 하며, 보행 동결은 많이 관찰되나 가속 보행(festination)은 없다. 병이 진행될수록 자세 불안정이나 넘어짐 발생이 많이 나타난다. 이러한 보행 양상은 수두증이나 전두엽에 종양이 있는 환자의 보행과도 비슷한데, 이는 전두엽에 있는 백색질 병변에 의한 기저핵-시상-피질로의 손상으로 설명할 수 있다.¹⁷ 이 부위에는 기저핵-시상에서 보조운동영역으로 가는, 그리고 소뇌에서 다리를 움직이는 운동 영역으로 가는 신경 다발이 지나가고 있으므로 보행에 큰 영향을 미치게 된다.⁸

상지의 강직, 서동, 진전 등과 같은 파킨슨 증상 발생은, 파킨슨병 환자에 비해 훨씬 적으며 이로 인해 'low-body parkinsonism'이라고 불리기도 한다. 특히 3진전이 적은데, 파킨슨병 환자와 같은 전형적인 안정 시 진전(tremor at rest)은 혈관성 파킨슨증 환자에서는 보고되지 않으며, 체위성 진전(postural tremor)이 좀 더 흔하고 관찰된다고 알려져 있다.⁶ 강직은 주로 하지의 근위부에서 많이 관찰되며 톱니바퀴 운동 강직(cogwheel rigidity)은 드물다. 경직, 위약, 건반사 항진과 같은 피라미드로 징후나 거짓숨뇌마비(pseudobulbar palsy) 양상의 구음 장애(dysarthria)와 연하 곤란(dysphagia)이 같이 관찰되기도 한다.¹⁸

비운동 증상의 보고도 있었는데, 가장 흔히 보고되는 증상은 피로, 정신병적 증상, 기억력/집중력 장애다. PRIMO 연

구 결과에 따르면 혈관성 파킨슨증 환자의 73% 이상에서 집중력과 기억력의 장애를 보이며, MMSE 결과가 24점 미만인 경우도 파킨슨병 환자보다 많다.¹⁹ 이 외에도 수면 장애, 비뇨기계와 위장관계 기능 이상도 나타난다고 알려져 있다.

3. 혈관성 파킨슨증의 진단

혈관성 파킨슨증의 진단에는 임상 증상 및 병력 청취도 중요하지만, 다른 질환과의 감별 및 여부 확인을 위해 뇌 영상 검사가 필요하다. 특히 진행성 핵상 마비(Progressive supranuclear palsy; PSP)와 같은 퇴행성 질환과의 감별이나 종양이나 뇌수종과 같은 다른 이차성 파킨슨증과의 감별에 중요한 역할을 하게 된다. 또한 혈관성 파킨슨증의 진단을 뒷받침할 만한 뇌혈관 질환 병변이 있는지 확인하기 위해서도 필요하다. Zijlmans 등에 의해 제안된 혈관성 파킨슨증의 진단 기준에 따르면, 기저핵, 흑색질, 시상, 전두엽 피질 등과 같은 부위의 뇌병변이나 광범위한 피질 하 백색질 병변의 확인이, 뇌졸중 후에 파킨슨증이 발생한 환자나 비특이적 파킨슨 증상을 가진 환자에서의 혈관성 파킨슨증 진단을 위해 필요하다.¹³ 이와 같은 뇌병변과 파킨슨증의 연관성을 알아보기 위해 시행 가능한 뇌 영상 검사로는 MRI, CT, 도파민 전달체 영상, 경두개 초음파(transcranial color-coded sonography; TCCS) 등이 있다. MRI 및 뇌 CT 검사에서는 허혈성 병변 소견을 관찰하게 되는데, 광범위한 백색질의 변성이 같은 연령대의 정상군이나 파킨슨병 환자에 비하여 혈관성 파킨슨증 환자에서 더 많이 관찰된다고 알려져 있다. 그러나 이와 같은 병변은 알츠하이머병, 뇌경색, 고혈압, 그리고 심혈관 질환 환자에서도 관찰되며, 흡연자나 고령의 정상군에서도 관찰될 수 있다.^{20,21}

도파민 전달체 영상은 신경연접 전 도파민 신경 세포의 손상이 있는 질환과 혈관성 파킨슨증의 감별 진단에 도움이 되며, 예민도와 특이도가 100%에 가깝다.^{22,23} 특히 파킨슨병과의 감별 진단에 중요한 역할을 하게 되며, 이 검사가 정상이라면 파킨슨병 진단은 배제할 수 있다.¹⁸ 일반적으로 혈관성 파킨슨증은 신경 연접 전 도파민 세포의 손상이 없는 경우가 많아, CT/MRI 상에서 광범위한 백색질 병변 혹은 “punched out” 양상의 병변이 없을 경우에는 DAT 영상 결과가 정상으로 보인다고 알려져 있다.^{24,25} 경두개 초음파 검사도 혈관성 파킨슨증과 파킨슨병 감별에 도움을 준다. 파킨슨병 환자의 경우, 흑색질의 고음영이 관찰되는데 비하여, 혈관성 파킨슨증 환자는 그와 같은 소견이 관찰되지 않는다.²⁶ 그러나 이 검사는 영상을 잘 보기 위한 창(window)을 찾는 것이 쉽지

않아 검사자의 능력에 따라 정확도가 좌우된다.

최근에는 경두개 자기 자극(Transcranial magnetic stimulation)을 이용한 3중 자극술(Triple stimulation technique; TST)을 통해 혈관성 파킨슨증과 파킨슨병을 감별하는 것에 도움이 된다는 연구도 있었다. 이 연구에 따르면 TST의 진폭이 혈관성 파킨슨증에서 파킨슨병이나 정상 대조군에 비해 현저하게 저하된다고 한다. 이는 혈관성 파킨슨증이 상위운동뉴런(upper motor neuron)을 좀 더 많이 침범하는 양상을 반영하는 결과라고 볼 수 있다.²⁷

이 외의 검사로는 MIBG-SPECT, 후각 기능 검사, 대장 통과 시간(colonic transit time)을 보는 방법 등이 있으며, PD와의 감별진단에 도움을 줄 수 있다. MIBG-SPECT는 혈관성 파킨슨증 환자에서는 정상 소견을 보이게 되며, 후각기능 검사도 보통 혈관성 파킨슨증 환자에서 좀 더 나은 결과를 나타낸다.²⁸ 그리고 대장 통과 시간도 파킨슨병 환자에서는 심하게 지연되지만, 혈관성 파킨슨증 환자에서는 정상으로 나타난다.²⁹

4. 혈관성 파킨슨증의 치료

혈관성 파킨슨증의 치료에는 레보도파가 사용된다. 혈관성 파킨슨증 환자 중 20~40% 정도가 레보도파 치료에 반응을 보인다고 알려져 있다.³⁰ 그러나 레보도파에 대한 반응이 있는 환자에서도 그 효과가 지속되는 기간은 파킨슨병에 비해서 짧으며, 보통 1~2년 정도 치료에 반응을 보인다.¹⁸ 이러한 경과를 대부분의 혈관성 파킨슨증의 병변이, 기저핵과 같은 신경연접 후 도파민 신경 세포 손상에 의해 나타난다는 점과 연관되어 있을 것으로 생각된다. 그러므로 레보도파에 대한 반응성은 광범위한 백색질 변성에 의한 혈관성 파킨슨증 환자에 비해, 흑색질 경로와 가까운 위치에 병변이 있는 환자에서 잘 나타날 가능성이 높다.³¹ 최근에 보고된 증례에 따르면, 흑색질 부위 출혈 이후에 발생한 파킨슨증 환자에서 프라미페솔(pamipexole)을 사용한 후에 파킨슨증이 호전된 바가 있다.³² 소규모의 연구이지만, 반복적인 경두개 자기 자극을 통해 혈관성 파킨슨증 환자의 보행이 호전되었다는 보고도 있었다.³³

또한 지속적인 운동 치료가 혈관성 파킨슨증 환자의 보행이나 운동 기능 향상에 도움을 줄 수 있다. 동물 실험 상에서는 뇌의 허혈성 손상 이후에도 운동을 통해 선조체-흑색질 혹은 피질-흑색질 경로의 신경 세포 재생이 관찰된다고 하는 보고가 있어, 운동 치료의 적용이 혈관성 파킨슨증 환자의 증상 호전에 도움이 되는 기전을 설명해주고 있다.³⁴

증상의 진행을 막기 위한 뇌혈관질환 예방도 필요한데, 이러한 치료가 이미 발생한 증상을 호전시키거나 회복시키는 효과가 있는 것은 아니다. 일반적으로 알려진 뇌혈관 질환이 위험 요소인 고혈압, 당뇨 및 고지혈증에 대한 치료와 흡연 중단 등이 도움이 될 수 있다. 뇌혈관 질환 과거력이 없는 환자에서의 항혈소판제제 사용이 도움이 된다는 증거는 없으나, MRI 상에서 광범위한 백색질 병변이나 열공성 경색 소견이 관찰된다면 사용을 고려해 볼 수 있다.³⁵

결론

혈관성 파킨슨증은 다양한 뇌혈관 질환에 의해 발생하는 중후군으로 생각할 수 있다. 그러나 진단 특이적인 영상 소견이나 병리학적 소견이 확립되어 있지 않으므로 임상 소견과 함께 피질 하백색질이나 기저핵 등의 부위에서 뇌혈관 병변을 발견하는 것이 진단에 중요하다. 치료 방법으로는 레보도파를 사용해 볼 수 있으나, 약물에 반응하는 환자가 적고, 반응한다고 해도 지속적인 효과를 보이지 않는 경우가 많다. 그러므로 허혈성 병변의 진행이나 재발을 줄일 수 있도록 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 흡연 등의 허혈성 뇌경색의 위험 요소들의 조절이 병행되어야 한다. 여러 검사 방법의 발달로 혈관성 파킨슨증의 진단은 용이해졌으나, 아직까지 정확한 병리 기전은 밝혀져 있지 않다. 이에 향후 혈관성 파킨슨증의 효과적인 치료 개발 및 병리 기전 규명을 위한 지속적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. M. C. Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain* 1929;52:23-83.
2. de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 2004;63:1240-1244.
3. FitzGerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. *Mov Disord* 1989;4:249-260.
4. Chang CM, Yu YL, Ng HK, Leung SY, Fong KY. Vascular pseudoparkinsonism. *Acta Neurol Scand* 1992;86:588-592.
5. Zijlmans JC, Thijssen HO, Vogels OJ, et al. MRI in patients with suspected vascular parkinsonism. *Neurology* 1995;45:2183-2188.
6. van Zagten M, Lodder J, Kessels F. Gait disorder and parkinsonian signs in patients with stroke related to small deep infarcts and white matter lesions. *Mov Disord* 1998;13:89-95.
7. Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol* 1999;56:98-102.
8. Thompson PD, Marsden CD. Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease. *Mov Disord* 1987;2:1-8.
9. Lee SC, Park SJ, Ki HK, et al. Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults. *Hypertension* 2000;36:73-77.
10. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 2007;64:20-24.
11. Peralta C, Werner P, Holl B, et al. Parkinsonism following striatal infarcts: incidence in a prospective stroke unit cohort. *J Neural Transm* 2004;111:1473-1483.
12. Antonini A, Vitale C, Barone P, et al. The relationship between cerebral vascular disease and parkinsonism: The VADO study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:775-780.
13. Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, Revesz T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord* 2004;19:630-640.
14. Yamanouchi H, Nagura H. Neurological signs and frontal white matter lesions in vascular parkinsonism. A clinicopathologic study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1997;28:965-969.
15. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited—clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord* 1998;13:885-894.
16. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:368-376.
17. Iseki K, Hanakawa T, Hashikawa K, et al. Gait disturbance associated with white matter changes: a gait analysis and blood flow study. *NeuroImage* 2010;49:1659-1666.
18. Gupta D, Kuruvilla A. Vascular parkinsonism: what makes it different? *Postgrad Med J* 2011;87:829-836.
19. Colosimo C, Morgante L, Antonini A, et al. Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study. *J Neurol* 2010;257:5-14.
20. Appel J, Potter E, Bhatia N, et al. Association of white matter hyperintensity measurements on brain MR imaging with cognitive status, medial temporal atrophy, and cardiovascular risk factors. *AJNR American journal of neuroradiology* 2009;30:1870-1876.
21. Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, et al. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2004;35:1857-1861.
22. Booth TC, Nathan M, Waldman AD, Quigley AM, Schapira AH, Buscombe J. The Role of Functional Dopamine-Transporter SPECT Imaging in Parkinsonian Syndromes, Part 2. *AJNR American journal of neuroradiology* 2014.
23. Brigo F, Marinella A, Erro R, Tinazzi M. [(1)(2)(3)]FP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: a meta-analysis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neu-*

- rological Societies 2014;21:1369-e1390.
24. Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, et al. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism. *Mov Disord* 2007;22:1229-1238.
 25. Funke E, Kupsch A, Buchert R, Brenner W, Plotkin M. Impact of subcortical white matter lesions on dopamine transporter SPECT. *J Neural Transm* 2013;120:1053-1060.
 26. Tsai CF, Wu RM, Huang YW, Chen LL, Yip PK, Jeng JS. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J Neurol* 2007;254:501-507.
 27. Jang W, Park J, Kim JS, et al. Triple stimulation technique findings in vascular Parkinsonism and Parkinson's disease. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2014;125:1834-1839.
 28. Navarro-Otano J, Gaig C, Muxi A, et al. 123I-MIBG cardiac uptake, smell identification and 123I-FP-CIT SPECT in the differential diagnosis between vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:192-197.
 29. Hardoff R, Sula M, Tamir A, et al. Gastric emptying time and gastric motility in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:1041-1047.
 30. Constantinescu R, Richard I, Kurlan R. Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: a review of the literature. *Mov Disord* 2007;22:2141-2148; quiz 2295.
 31. Zijlmans JC, Katzenschlager R, Daniel SE, Lees AJ. The L-dopa response in vascular parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:545-547.
 32. Peluso S, De Rosa A, Antenora A, et al. Efficacy of dopamine agonist treatment in delayed-onset parkinsonism due to midbrain hemorrhage. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21:156-158.
 33. Yip CW, Cheong PW, Green A, et al. A prospective pilot study of repetitive transcranial magnetic stimulation for gait dysfunction in vascular parkinsonism. *Clinical neurology and neurosurgery* 2013;115:887-891.
 34. Zhang QW, Deng XX, Sun X, Xu JX, Sun FY. Exercise promotes axon regeneration of newborn striatonigral and corticonigral projection neurons in rats after ischemic stroke. *PLoS one* 2013;8:e80139.
 35. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2011;42:227-276.